

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THESE

N° 205

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

par

Adolphe BIGNOTTI

Né le 6 Mars 1914, à Pondichéry (Indes Françaises)

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA
SPÉCIFICITÉ EN CHIMIOTHÉRAPIE
ANTI-PARASITAIRE
ET ANTI-MICROBIENNE**

Président : M. NOBÉCOURT, Professeur.

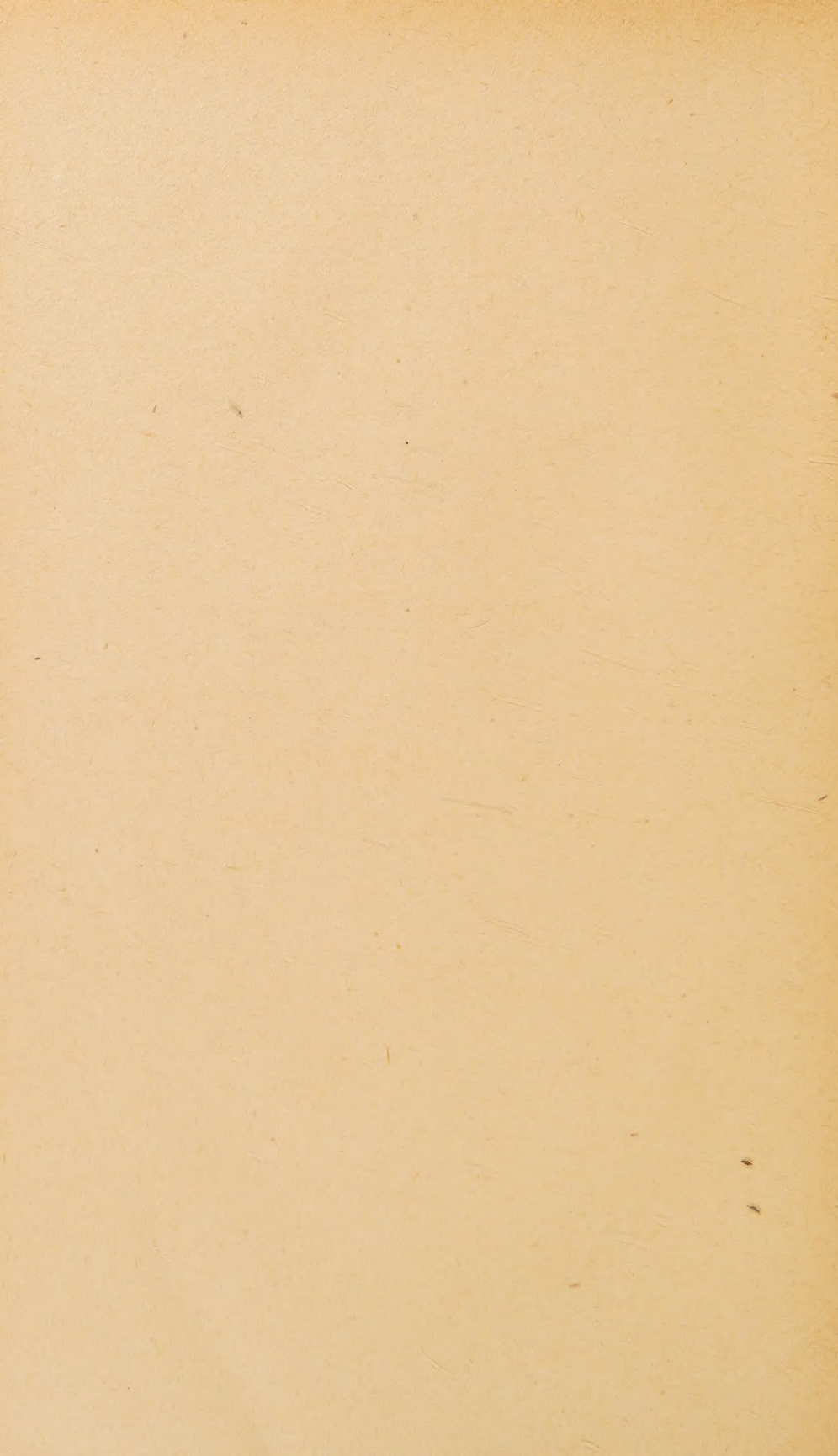
PARIS
VIGOT FRÈRES, Éditeurs
23, Rue de l'École-de-Médecine, 23
1940

202



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552809_0043



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

par

Adolphe BIGNOTTI

Né le 6 Mars 1914, à Pondichéry (Indes Françaises)

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA
SPÉCIFICITÉ EN CHIMIOTHÉRAPIE
ANTI-PARASITAIRE
ET ANTI-MICROBIENNE**

Président : M. NOBECOURT, Professeur.

PARIS
VIGOT FRÈRES, Éditeurs
23, Rue de l'École-de-Médecine, 23
1940

LE DOYEN TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
	FIESSINGER.
Clinique médicale	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre Duval.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULANGER	Chimie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.
DELARUE	Anatomie pathologique.
DELAY	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.
DESOILLE	Médecine légale.
DIGONNET	Obstétrique.
DOGNON	Physique.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS.	Anatomie pathologique.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.

MM.

GIROUD	Histologie.
HALPHEN	Pathologie médicale.
HAGUENAU	Oto - rhino - laryngologie.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LENEGRE	Pathologie médicale.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
MARCHAL	Pathologie médicale.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgicale.
PETIT - DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.
GUENIOT	Pharmacologie.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

▲ TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE ..
BRULE
CATHALA
CHABROL
CHEVALLIER ...
DONZELOT
DUVOIR
GASTINEL
HUGUENIN
LAROCHE (G.) .
LIAN
MOREAU
PIEDELIEVRE ..
SEZARY

Clinique
médicale.

MM.

BASSET
BROcq
CADENAT
GATELLIER
de GAUDART
d'ALLAINES ..
LEVEUF
MOULONGUET ..
MOURE
QUENU

Clinique
chirurgicale.

MM.

EGALLE
METZGER
PORTES
VIGNES

Clinique
obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
LEDoux-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MA GRAND-MERE

A MA SŒUR

A MON FRERE

A MON BEAU-FRERE

A MARIE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBECOURT

Professeur de Clinique Médicale des Enfants
à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand hon-
neur de présider cette thèse, avec
l'expression de notre respec-
tueuse reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS MARTIN

Directeur de l'Institut Pasteur

Membre de l'Académie des Sciences

Président du Conseil supérieur de l'Hygiène

et de l'Académie de Médecine

Grand-Croix de la Légion d'Honneur

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ MARTIN

Médecin de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE NANTES

STAGE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SEBILLEAU.

MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVREUL.

EXTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAHUAUD.

MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVREUL.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT BUREAU.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

EXTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR HAGUENEAU.

MONSIEUR LE DOCTEUR RAYMOND BERNARD.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CLOVIS VINCENT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCHAL.

MONSIEUR LE DOCTEUR TZANCK.

MONSIEUR LE DOCTEUR MAY.

A MES MAITRES DE L'HOPITAL PASTEUR

MONSIEUR LE DOCTEUR DELARUE.
MONSIEUR LE DOCTEUR BOCCAGE.
MONSIEUR LE DOCTEUR THIROLOIX.
MONSIEUR LE DOCTEUR LAFAILLE.
MONSIEUR LE DOCTEUR MORAX.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DELAUNAY.

A MONSIEUR LE DOCTEUR NITTI.

A MES CAMARADES D'EXTERNAT DE NANTES

A MES AMIS
D'INTERNAT DE L'HOPITAL PASTEUR

INTRODUCTION

Tandis qu'au cours de ces 30 dernières années la Chimiothérapie remportait de nombreux succès dans la lutte contre les maladies à protozoaires, il faut arriver en 1935 pour constater les premiers résultats obtenus dans la lutte contre les bactéries. Ces résultats donnés par les azoïques type prontosil, furent d'emblée remarquables sur le streptocoque. Peu après, la mise en évidence des propriétés antibactériennes du p. amino-phényl-sulfamide montrait que cette activité pouvait s'étendre à d'autres germes, le pneumocoque et le gonocoque en particulier, posant ainsi le problème de la spécificité. C'est lui que nous étudierons spécialement dans les pages qui vont suivre, passant rapidement en revue les conclusions formulées dans le domaine des protozoaires, nous arrêtant plus longuement sur les résultats fournis par la chimiothérapie antibactérienne. Nous apporterons ici les quelques documents expérimentaux que nous avons pu obtenir pendant notre séjour dans le laboratoire de recherches de l'Institut Pasteur.

CHAPITRE PREMIER

LA SPÉCIFICITÉ EN CHIMIOTHÉRAPIE ANTIPARASITAIRE

1) TRYPANOSOMIASE ET SYPHILIS.

Le traitement de certaines maladies parasitaires par les corps chimiques existe depuis des siècles à l'état empirique. Mais la véritable chimiothérapie est de date relativement récente.

La chimiothérapie est née on peut dire, de deux découvertes fondamentales :

a) La première est due à ERLICH qui a montré que les tissus d'un animal fixaient d'une façon différente certaines substances colorantes. Le bleu de méthylène par exemple introduit dans l'organisme colore certaines régions des centres nerveux. Cette même propriété n'est pas partagée par d'autres colorants ayant une fonction

acide forte et donnant des sels avec les alcalis. De là à penser que certaines substances pourraient se fixer électivement sur un parasite tout en respectant les cellules de l'hôte, il n'y avait qu'un pas à franchir et la découverte de l'action thérapeutique du rouge de trypan fut une confirmation brillante de cette géniale hypothèse.

b) Enfin pour que la chimiothérapie puisse être étudiée d'une façon systématique, il est nécessaire de reproduire chez l'animal de laboratoire une maladie ayant une évolution régulière.

Il est indéniable que la découverte de NICOLLE et MESNIL sur la transmission possible à la souris d'un trypanosome d'origine animale, le brucéi, agent du nagana des bovidés, et l'inoculation au singe de la syphilis par METCHNIKOFF et ROUX ont permis aux chercheurs d'essayer systématiquement un grand nombre de séries chimiques dans ces affections.

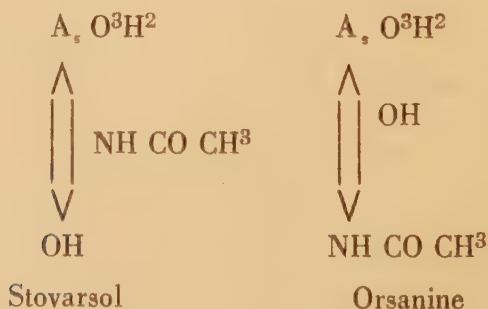
Les résultats de ces recherches furent fondamentaux et aboutirent à la découverte de l'action thérapeutique de certains colorants et surtout des dérivés pentavalents et trivalents de l'arsenic.

Au début de ces recherches il était difficile d'attribuer aux médicaments antiparasitaires une stricte spécificité, notamment si nous donnons à ce mot la signification extrêmement étroite telle qu'elle s'applique aux médicaments biologiques antimicrobiens : les sérums et les vaccins.

L'arsenic par exemple ne limite pas son action au seul trypanosome. Le spirochète de la syphilis, le spirochète des poules sont également sensible à cet élément bien que leurs caractères zoologiques soient profondément différents.

Mais au fur et à mesure que l'expérimentation avance cette notion de spécificité apparaît et un des exemples les plus caractéristique nous est fourni par les recherches de FOURNEAU et TREFOUEL sur les arsenicaux pentavalents.

Dans cette série nous retiendrons notamment deux termes, l'acide p. oxy-acéthyl-amino-phényl-arsinique (stovarsol) et son isomère, l'acide o-oxy-acéthyl-amino-phényl-arsinique (orsanine).



Le stovarsol est un puissant antisyphilitique; mais, chose remarquable, il ne peut guérir définitivement une souris trypanosomée. Par contre l'orsanine, très mauvais antisyphilitique, est un des arsenicaux les plus puissants que nous possédions actuellement dans la lutte contre la maladie du sommeil.

Nous voyons ainsi que deux arsenicaux pentavalents, isomères de position, ont cependant une spécificité très nette. Mais cette spécificité du médicament antiparasitaire peut être dans certains cas encore plus étroite et se manifester à l'intérieur d'un même groupe de parasites.

Le trypanosome brucei provoque chez la souris une maladie à évolution très régulière entraînant la mort de l'animal en trois ou quatre jours. Les arsenicaux pentavalents et trivalents se montrent d'une très grande activité et l'orsanine, par exemple, assure la guérison de 100 % des animaux traités.

Le trypanosome congolense provoque chez la souris une maladie moins régulière, à évolution plus lente car elle n'entraîne la mort des animaux qu'en 6 ou 8 jours.

Or, les dérivés chimiques, très actifs sur le nagana se montrent à peu près inopérants chez les souris infectées par le congolense et dans la plupart des cas leur administration n'entraîne que des améliorations passagères suivies rapidement de rechutes.

Contre le congolense les chimistes ont découvert d'autres dérivés arsenicaux et les recherches de FOURNEAU,

TREFOUEL et BOVET ont montré l'action thérapeutique des acides phényl ou diphényl poly-arsenicaux.

II) PALUDISME.

C'est surtout dans le paludisme que la spécificité des médicaments chimiques atteint son plus haut degré, les diverses phases du parasite réagissant de façons différentes.

Rappelons rapidement pour résumer ces faits le cycle de l'hématozoaire du paludisme : du moustique à l'homme, chez l'homme, de l'homme au moustique, et chez le moustique.

1° — Chez l'homme infecté par l'anophèle le parasite se développe rapidement à l'intérieur des globules rouges. Après une période de croissance, suivie de division les mérozoïtes qui en résultent font éclater le globule rouge, et libérés dans le courant sanguin ils envahissent de nouveaux globules rouges.

C'est la phase asexuée et la fin de chaque cycle est marquée cliniquement par un accès fébrile dû à la libération des mérozoïtes.

2° — Le schizonte peut également évoluer différemment chez l'homme et donner naissance à des gamétocytes mâles ou femelles.

Lorsqu'un anophèle pique un paludéen il absorbe mérozoïtes et gamétocytes, ces derniers seuls évolueront dans son organisme, il y a maturation, fécondation, forma-

tion d'un œuf ou zygote qui s'enkyste dans la paroi stomacale du moustique. Le zygote donne bientôt naissance à des sporozoïtes qui envahissent la cavité générale et infectent les glandes salivaires; ils pénètrent chez l'homme au moment de la piqûre du moustique et le cycle recommence.

Or, les diverses formes de parasites : schizontes, gamètes, sporozoïtes, se montrent d'une sensibilité très différente aux médicaments chimiques.

L'étude chimiothérapique systématique de cette affection n'a pu être réalisée que lorsqu'on a connu et su travailler le paludisme aviaire.

a) *Oiseau permettant l'étude des médicaments schizontocides.*

Le canari peut être infecté expérimentalement par un plasmodium que l'on rencontre fréquemment à Paris dans le sang des moineaux (*plasmodium relictum*),

Le *plasmodium relictum* provoque chez le canari une maladie à évolution régulière. Dans le sang périphérique de cet oiseau circulent un grand nombre des formes asexuées, les schizontes.

b) *Oiseau permettant l'étude des médicaments gamétocides.*

Le calfat (*padda aeryxivora*) est presque constamment affecté par un *Haemoproteus*. Dans le sang périphérique, à l'encontre de ce qui se passe chez le canari on ne retrouve que des formes sexuées, les gamètes.

**

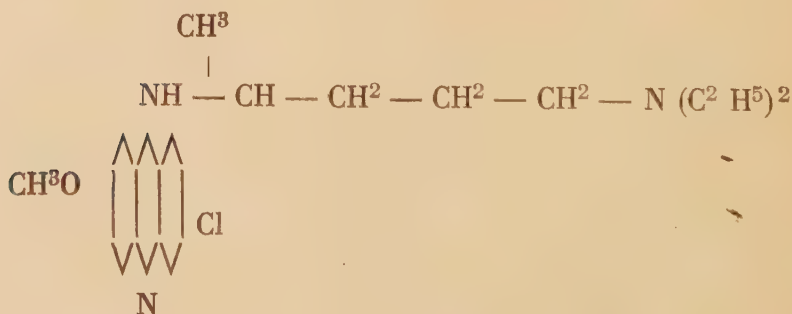
Le paludisme aviaire a permis de très grandes découvertes car il a été possible d'étudier un grand nombre de médicaments sur les phases sexuées et asexuées du parasite.

Les médicaments actuellement connus présentent des affinités différentes pour les phases sexuées et asexuées de l'hématozoaire du paludisme.

a) Médicaments agissant sur la phase asexuée de l'hématozoaire.

La quinine, découverte empirique, est le plus ancien des schizontocides. L'administration de ce médicament permet de juguler rapidement les phénomènes morbides du paludisme et de prévenir le retour des accès.

Les recherches systématiques sur le canari ont permis de découvrir que d'autres dérivés chimiques possédaient une action schizontocide extrêmement intense, nous ne citerons que le plus connu et le plus utilisé actuellement, l'atébrine (quinacrine en France).



La structure chimique de ce corps n'a que des rapports éloignés avec celles de la quinine et c'est la méthode expérimentale qui a permis d'introduire dans l'arsenal thérapeutique ce nouveau et remarquable médicament.

b) *Médicaments agissant sur la phase sexuée du parasite, les gamétocides.*

La quinine excellent schizontocide ne possède aucune activité thérapeutique sur les gamètes et son administration chez le calfat reste sans effet.

La phase sexuée du paludisme constitue cependant, du point de vue épidémiologique un facteur d'une importance primordiale et l'on comprend qu'un grand nombre de savants se soient attaché à la recherche de médicaments gamétocides. Leurs recherches ont montré que certains dérivés quinoléiniques étaient extrêmement actifs sur la phase sexuée du paludisme. Nous citerons tout d'abord la plasmoquine, aboutissant des remarquables travaux de SCHULEMAN; et la rhodoquine de FOURNEAU, TREFOUEL, BOVET et Mlle BENOIT.

Plasmoquine.

À des doses relativement faibles ces médicaments manifestent leur action sur l'haemoprotéus du calfat et les essais sur l'homme ont pleinement confirmé ces données expérimentales.

Il ne faut pas d'autre part être trop schématique et il existe dans la série même de la plasmoquine des médi-

caments chizontocides, et l'allongement de chaîne fait diminuer progressivement l'action gamétocide tandis que l'action schizontocidé apparaît.

c) *La phase sporozoïte.*

Le sporozoïte constitue le dernier maillon de la chaîne. C'est la seule phase de l'infection contre laquelle nous sommes désarmés et ce n'est pas une utopie de penser que la découverte d'un médicament actif pourrait alors entraîner la disparition presque complète du paludisme.

Nous venons de citer quelques exemples typiques de spécificité en chimiothérapie antiparasitaire. Cette spécificité est bien particulière. Elle fait souvent défaut pour les parasites très divers comme le trypanosome et le spirochète, parfois sensibles aux mêmes médicaments.

Dans d'autres cas par contre elle apparaît pour les familles d'un même groupe ou plus encore pour les différentes phases d'un même parasite.

Il apparaît ainsi que en chimiothérapie antiparasitaire la spécificité existe mais elle suit des lois différentes de celles que le biologiste est habitué à considérer sous ce nom.

C'est une spécificité physiologique et un même médicament peut atteindre la même fonction vitale de deux organismes, zoologiquement très différents, tandis que deux organismes en apparence voisins réagissent d'une manière absolument inégale.

CHAPITRE DEUXIEME

LA SPÉCIFICITÉ EN CHIMIOTHÉRAPIE ANTIMICROBIENNE

A. — LES DÉBUTS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTIMICROBIENNE.

Le traitement des maladies parasitaires par des agents chimiques définis s'est généralisé depuis vingt-cinq ans et des découvertes fondamentales marquent les étapes merveilleuses de cette science nouvelle : traitement de la syphilis et des trypanosomiasés, traitement du paludisme et des leishmaniosés.

Par contre la chimiothérapie antimicrobienne piétine malgré les études et les nombreuses tentatives effectuées.

Les premiers essais de protection par des agents chimiques contre l'infection charbonneuse aboutissent à des échecs complets. Les insuccès succèdent aux insuccès et une opinion tend à se généraliser, bien résumée dans ces paroles de BERHING : « la désinfection dans un organisme vivant semble bien une utopie ».

Ce retard dans la découverte des médicaments anti-

microbiens n'est pas seulement l'effet de la malchance et du hasard et parmi les causes premières il faut signaler le fait que l'expérimentation *in vitro* avait fait tant soit peut délaissier les essais sur l'animal.

On a peut-être su trop vite cultiver les microbes dit E. FOURNEAU, tandis que pour les protozoaires on était obligé de poursuivre exclusivement l'expérimentation *in vivo*.

C'est ainsi qu'en expérimentant dans des tubes à essais on a pu découvrir des substances agissant à de doses infinitésimales sur le germe microbien mais qui introduites dans l'organisme voyaient leur action disparaître, ou bien dont le pouvoir toxique touchait également le parasite et les cellules de l'hôte.

Ce n'est pas un paradoxe de dire que les essais *in vitro* ont retardé les découvertes des antimicrobiens.

Nous en trouvons un exemple bien frappant dans les recherches de JACOBS et HEIDELBERGER. En 1919 ces auteurs montraient les premiers que certains dérivés de la quinine jouissent de propriétés microbicides *in vitro*. Ces corps comme l'a montré dernièrement BUTTLE ont des propriétés protectrices, bien qu'à un degré assez faible, vis-à-vis des infections streptococciques expérimentalement provoquées chez la souris. Leur expérimentation bien conçue sur les animaux aurait permis aux auteurs américains de découvrir 15 ans plus tôt la série des sulfamides.

Les premiers essais systématiques de chimiothérapie antimicrobienne in vivo ont surtout été tentés par MORGEROTH et l'action antipneumococcique de l'éthylhydrocupréine avait fait naître de grand espoirs malheureusement sans lendemain, ces corps provoquant trop de troubles chez l'homme pour être couramment utilisés en clinique.

Dans leur ensemble les essais de chimiothérapie antimicrobienne avaient été des plus décevants. De plus en considérant la spécificité de la plupart des médicaments antiparasitaires on concevait peu d'espoir de trouver des corps qui puissent atteindre dans l'organisme vivant des microbes qui dans le même groupe présentaient souvent comme le streptocoque d'innombrables variétés.

B. — LA DÉCOUVERTE DES MÉDICAMENTS AZOÏQUES.

En mars 1935 Gérard DOMAGK publiait les premiers essais pratiqués avec un colorant azoïque, la sulfamido-chrysoïdine, dans les infections streptococciques expérimentalement provoquées chez la souris.

Ce colorant administré par voie buccale ou parentérale permettait de protéger l'animal contre une septicémie streptococcique rapidement mortelle chez les témoins. Les premières expériences cliniques confirmèrent chez l'homme la faible toxicité et les propriétés antimicrobiennes de cet azoïque.

Cette découverte a provoqué un immense intérêt dans

le monde scientifique et médical. Elle a été le point de départ de toute série de découvertes et la chimiothérapie antimicrobienne a rattrapé en quelques années son retard et s'est brillamment imposée en clinique.

Avant de suivre l'évolution de la chimiothérapie antimicrobienne nous allons essayer de résumer rapidement les propriétés de la sulfamidochrysoïdine.

La sulfamidochrysoïdine est une substance colorante et ses propriétés antimicrobiennes semblaient confirmer l'hypothèse d'ERLICH qui voyait dans ce genre de substance le médicament idéal de lutte antimicrobienne.

Deux faits semblaient caractéristiques de la sulfamidochrysoïdine :

1) *Sa spécificité*, la sulfamidochrysoïdine n'agit au point de vue expérimental que sur le streptocoque hémolytique. Son pouvoir protecteur contre d'autres bactéries telles que le staphylocoque et le pneumocoque est minime ou nul.

De plus la virulence même des souches de streptocoque hémolytique joue un rôle important et si la sulfamidochrysoïdine protège efficacement contre un germe très virulent elle est pratiquement sans action sur un streptocoque peu virulent (NITTI et BOVET).

Nous pourrions ainsi voir dans l'action de la sulfamidochrysoïdine une spécificité absolument étroite se manifestant dans le groupe même des streptocoques hémolytiques.

2) *Son mode d'action.* Inactive in vitro sur le streptocoque la sulfamidochrysoïdine n'agit que sur l'animal infecté. Son mode d'action est inconnu et pour expliquer ses propriétés antimicrobiennes on en est encore réduit à invoquer une action secondaire sur les moyens naturels de défense de l'organisme.

Ce sont là les deux caractères fondamentaux de la sulfamidochrysoïdine : stricte spécificité et mode d'action inconnu.

Mais l'élan est donné. A cette première découverte d'autres vont suivre, la spécificité va s'élargir le mode d'action s'expliquer. Le point de départ d'un chapitre nouveau est la découverte du p. amino-phényl-sulfamide.

C. — LA DÉCOUVERTE DU P.-AMINO-PHÉNYL-SULFAMIDE (1.162 F.).

En Novembre 1935, dans les laboratoires de FOURNEAU, TREFOUEL, NITTI et BOVET émettent l'hypothèse que la sulfamidochrysoïdine subit dans l'organisme une série de transformations aboutissant à la libération d'un corps beaucoup plus simple, non coloré, le p. amino-phényl-sulfamide (1.162 F.). —

Ils montrent en même temps que ce dérivé chimique possède des qualités antistreptococciques expérimentales supérieures à celles de l'azoïque.

La découverte du p. amino-phényl-sulfamide a complètement transformé nos premières notions de chimiothérapie antimicrobienne.

Ne limitant plus son action aux seuls streptocoques le p. amino-phényl-sulfamide présente une polyvalence des plus remarquables : le méningocoque, le gonocoque, le pneumocoque principalement et un grand nombre de germes microbiens à des degrés différents se montrent sensibles à ce nouveau médicament.

De plus le mode d'action de la chimiothérapie s'explique en grande partie le p. amino-phényl-sulfamide jouissant de propriétés microbicides *in vitro* et conférant au sang des hommes et des animaux infectés une action directe antimicrobienne.

Cette découverte change totalement nos premières notions de spécificité antimicrobienne. La sulfamidochrysoïdine, colorant azoïque, doit pour agir dans l'organisme infecté se réduire et libérer du p. amino-phényl-sulfamide. Cette transformation n'est pas immédiate et si certains germes tels que les streptocoques se montrent sensibles à des concentrations sanguines en sulfamide relativement faibles, d'autres ne seront influencées que par des concentrations élevées.

C'est le cas du pneumocoque, du méningocoque et du staphylocoque.

Cette spécificité de la sulfamidochrysoïdine qui semblait au début si étroite, apparaît à la lumière de ces connaissances nouvelles comme une fausse spécificité, une sorte de spécificité par carence, le seuil utile de concentration en sulfamide du sang ne pouvant être atteint par

ce corps se transformant lentement dans l'organisme animal.

D. — LA SPÉCIFICITÉ DU P. AMINO-PHÉNYL-SULFAMIDE
(1.162 F.).

Devant la remarquable polyvalence du p. amino-phényl-sulfamide la notion de spécificité paraît s'estomper. Nous retrouvons plutôt dans ce corps des degrés d'action différents vis-à-vis d'un grand nombre de germes microbiens.

Comme au début de la chimiothérapie antiparasitaire où les arsenicaux se montraient actifs sur les parasites zoologiquement très différents, le sulfamide en chimiothérapie antimicrobienne manifeste son action sur des germes n'ayant entre eux souvent aucun caractère biologique commun.

Des microbes très différents du streptocoque comme le méningocoque, le gonocoque sont extrêmement sensibles à l'action de ce médicament. D'autres comme le pneumocoque bien plus voisin par ses caractères biologiques du streptocoque le sont beaucoup moins.

Enfin, dans le groupe même du streptocoque si les hémolytiques sont très sensibles à l'action du sulfamide les viridans ne le sont absolument pas.

La notion de spécificité se présente donc sous une forme très différente de celle que le bactériologiste attribuait aux vaccins et aux sérums.

Il ne s'agit plus d'une spécificité naissant d'une différence d'antigènes, de formes ou de propriétés tinctoriales. C'est une véritable spécificité physiologique et deux germes en apparence très différents seront touchés dans la même fonction vitale également sensible au médicament tandis que d'autres en apparence très voisins échapperont à l'action de la chimiothérapie.

Nous avons insisté en chimiothérapie antiparasitaire sur le fait que le même arsenical peut guérir deux maladies dûes à des parasites très différents comme la syphilis et la trypanosomiase. Mais ce même médicament qui guérira facilement dans le groupe des trypanosomiasés une infection à *T. Brucéi* sera incapable de stériliser complètement une souris infectée par du *T. Congolense*.

C'est bien le cas du sulfamide qui, actif sur le streptocoque hémolytique, sur le méningocoque et le gonocoque, sera incapable d'atteindre une infection à streptocoque viridans.

E. — POLYVALENCE DU P. AMINO-PHÉNYL-SULFAMIDE.

VARIATION DE LA POLYVALENCE ET SES RAPPORTS AVEC LES MODIFICATIONS CHIMIQUES APPORTÉES.

Nous venons d'insister sur la polyvalence du p. amino-phényl-sulfamide. Pourrions-nous affirmer maintenant que parmi les différentes races microbiennes touchées par ce médicament il n'existe pas de différences? Certaine-

ment pas et le degré d'intensité d'action du p. amino-phényl-sulfamide constitue certainement une nouvelle forme de spécificité.

Essayons de classer en différents groupes les germes sensibles de la chimiothérapie. Nous pouvons les diviser schématiquement en trois groupes principaux :

1° GERMES TRÈS SENSIBLES A L'ACTION DU SULFAMIDE.

Les streptocoques hémolytiques : la plupart de ces germes sont sensibles à l'action du 1.162 F. Seule la virulence des souches joue du point de vue expérimental un rôle important et les germes les plus virulents se montrent les plus accessibles à l'action de la chimiothérapie. (NITTI et BOVET).

Le peu de sensibilité des souches peu virulentes n'est pas dû à des différences raciales profondes. Il suffit en effet d'augmenter passagèrement la virulence d'un streptocoque peu virulent pour la souris en injectant le germe enrobé dans de la mucine dans le péritoine de l'animal, pour voir apparaître l'action de la chimiothérapie. (NITTI et BOVET).

Les méningocoques : du point de vue expérimental et clinique les méningocoques sont très sensibles à l'action de la sulfamide et il est possible de protéger la souris contre l'injection de plusieurs dizaine de milliers de doses mortelles (BUTTLE, GRAY, et STEPHENSON).

Chose remarquable la chimiothérapie agit indifféremment sur les divers types de méningocoques.

Les gonocoques : l'action du sulfamide sur le gonocoque est une découverte du clinicien.

Du point de vue expérimental on peut reproduire des infections grossières en inoculant plusieurs milliards de gonocoques dans le péritoine de la souris. (LEVADITI et VAJSINAU). L'action de la chimiothérapie est constante.

2° GERMES MOYENNEMENT SENSIBLES A L'ACTION DU
P. AMINO-PHÉNYL-SULFAMIDE.

Les pneumocoques : l'administration de doses élevées de 1.162 F. permet d'obtenir un retard de la mort de la souris infectée vis-à-vis des témoins et un nombre assez limité de survies définitives. Le groupe I est le plus sensible. Le groupe III l'est beaucoup moins.

Les staphylocoques dorés : il est très difficile de trouver des souches très virulentes de staphylocoques dorés. BUTTLE, PARISH, MAC LEOD et STEPHENSON ont pu protéger des souris contre un staphylocoque très pathogène pour cet animal. DIGONNET a confirmé et étendu ces recherches.

Les souris traitées présentent une survie vis-à-vis des animaux témoins mais le staphylocoque persiste souvent à l'état latent et provoque tardivement la mort des animaux.

Les bacilles du groupe typhoparatyphique : BUTTLE, PARISH, MAC LEOD et STEPHENSON ont pu protéger la souris contre le bacille d'Eberth et le bacille d'Aertrycke.

3° GERMES PEU SENSIBLES A L'ACTION DU P. AMINO-PHÉNYL-SULFAMIDE.

Notamment :

Le pneumobacille de FRIEDLANDER. (BUTTLE).

Le bacille perfringens.

Le bacille tuberculeux.

Des traces d'action ont d'ailleurs été signalées pour d'autres espèces microbiennes.

Ayant divisé un peu schématiquement la sensibilité des germes du p. amino-phényl-sulfamide nous allons essayer de vérifier les variations de cette polyvalence en apportant certaines modifications sur la molécule du p. amino-phényl-sulfamide.

Le p. amino-phényl-sulfamide (1.162 F.) est constitué par un noyau benzénique portant une fonction sulfamide. En position par rapport à cette première se trouve une fonction amine libre.

Nous parlerons ici exclusivement des modifications portant sur les fonctions amine et amide, qui pour l'instant se sont seules montrées intéressantes.

1°. — MODIFICATIONS SUR LA FONCTION AMINE.

De très nombreux dérivés du p. amino-phényl-sulfamide ont été préparés en remplaçant par différentes fonctions un des deux atomes d'hydrogène de la fonction amine.

Du point de vue chimique les azoïques sulfamidés peuvent être considérés comme des dérivés de substitution sur l'amine.

Les propriétés antistreptococciques de ces corps sont généralement inférieures à celles du p. amino-phényl-sulfamide, mais la différence devient absolument manifeste dans les infections pneumococciques de la souris, les azoïques sulfamidés n'ayant qu'une activité minime ou nulle.

Voici par exemple dans le protocole d'expérience suivant une comparaison entre la sulfamidochrysoïdine et le p. amino-phényl-sulfamide.

Pneumocoque groupe I (Til) culture 18 heures bouillon sérum au 1/10. Inoculation par voie intrapéritonéale (1.000 doses morcelles).

Jours	1	2	3	4	5	6	7	8
Témoins	V	+						
	V	+						
	V	+						
	V	+						
	V	+						
Sulfamido- chrysoïdine	V	+						
0 gr. 01 per os	V	+						
	V	+						
	V	+						
	V	V	+					
1.162 F. per os	V	V	+					
	V	V	+					
	V	V	V	V	V	+		
	V	V	V	V	V	V	V	
	V	V	V	V	V	V	V	

Nous n'insisterons pas davantage sur les différents dérivés du sulfamide obtenus par remplacement d'un ou des deux hydrogènes de l'amine.

Tous les dérivés de cette série actuellement connus agissent en libérant dans l'organisme du p. amino-phényl-sulfamide et la diminution de la polyvalence antimicrobienne est due à la faible concentration en produits actifs du sang et des humeurs des animaux traités.

2°. — MODIFICATIONS SUR LA FONCTION AMIDE.

Les dérivés de cette série se montrent de beaucoup plus intéressants que les précédents. Certains d'entre eux agissent par leurs molécules propres et non pas en libérant du sulfamide dans l'organisme.

Il est possible par exemple dans le cas de la sulfamidopyridine de retrouver le produit intact dans les urines et de l'extraire à l'état cristallisé.

Un très grand nombre de dérivés de substitution de l'un ou des deux hydrogènes de l'amide ont été essayés jusqu'à présent. Certains d'entre eux se montrent extrêmement intéressants.

Nous insisterons surtout sur les dérivés monosubstitués.

Les différentes substitutions d'un des hydrogènes de la fonction sulfamide ont abouti jusqu'à présent à trois résultats :

1° — *Dérivés doués d'une activité antimicrobienne et d'une polyvalence inférieure à celle du p. amino-phényl-sulfamide.*

Nous citerons un des dérivés qui a été largement em-

ployé en clinique, le p. aminophénylsulfamidophényldi-néthylamine (Uliron).

Ce corps moins toxique chez la souris que le p. aminophényl-sulfamide a été employé chez l'homme surtout dans le traitement de la blennorrhagie. En clinique il a donné lieu à de fréquents accidents et notamment à des polynévrites.

Du point de vue expérimental l'uliron est légèrement inférieur comme ansistreptococcique au sulfamide. Ses qualités antipneumococciques sont par contre minimes ou nulles.

Pneumocoque groupe I (Til). Culture 18 heures bouillon sérum à 1/10. Inoculations par voie intra-péritonéale à la souris (1.000 doses mortelles).

Jours	1	2	3	4	5	6	7	8
Témoins	V	+						
	V	+						
	V	+						
	V	+						
	V	+						
1.162 F.	V	+						
	V	V	V	+				
	V	V	V	+				
	V	V	V	V	V	V	+	
	V	V	V	V	V	V	+	
Uliron	V	+						
	V	+						
	V	+						
	V	V	+					
	V	V	+					

2° — *Dérivés ayant des propriétés antimicrobiennes et une polyvalence légèrement supérieure à celle du*

p. amino-phényl-sulfamide mais possédant une toxicité élevée.

Nous citerons ici le cas de la *p. aminophénylénhylsulfamide* (1.222 F.). Ce corps est toxique à la dose de 0 gr. 02 pour une souris de 20 grammes (toxicité du 1.162 F. : de 0 gr. 05 à 0 gr. 07 pour une souris de 20 grammes).

Ce corps a une activité antistreptococcique sensiblement égale à celle du 1.162 F. Par contre il se montre légèrement meilleur dans les infections pneumococciques.

Pneumocoques.

Culture 18 heures bouillon sérum au 1/10.

Inoculations intrapéritonéales à la souris de 1.000 doses mortelles.

Jours	1	2	3	4	5	6	7	8
Témoins	V	+						
	V	+						
	V	+						
	V	+						
	V	+						
1.162 F.	V	V	+					
0 gr. 01 per os (3 jours)	V	V	+					
	V	V	V	+				
	V	V	V	+				
	V	V	V	+				
1.222 F.	V	V	V	+				
0 gr. 01 per os (3 jours)	V	V	V	V	+			
	V	V	V	V	V	+		
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V

3° — *Dérivés ayant des propriétés antistreptococciques sensiblement égales à celles du sulfamide, une moindre toxicité expérimentale et une supériorité antipneumococcique.*

Nous prendrons comme type de description la sulfamidopyridine dûe aux recherches de WITHEY.

Ce corps est parmi les très nombreux dérivés du sulfamide certainement un des plus intéressants. En ce qui nous concerne nous devons insister sur le fait que ce dérivé tout en gardant les propriétés antimicrobiennes du sulfamide possède une bien plus grande activité antipneumococcique.

Nous allons comparer sur trois germes différents la sulfamidopyridine et le p. amino-phényl-sulfamide.

a) *Activité antistreptococcique.*

Souche streptocoque hémolytique.

Culture 18 heures en bouillon ascite.

Inoculation par voie intrapéritonéale à la souris de 10.000 doses mortelles.

Jours	1	2	3	4	5	6	7	8
Témoins	+							
	+							
	+							
	+							
	+							
1.162 F.	V	V	V	+				
0 gr. 0025 per	V	V	V	V	V	+		
os (2 jours)	V	V	V	V	V	V	+	
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V
Dagénan	V	V	+					
0 gr. 0025 per	V	V	V	V	V	+		
os (2 jours)	V	V	V	V	V	V	+	
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V

b) *Activité antistaphylococcique.*

Souche staphylocoque doré 133.

Culture 6 heures en peptone phosphatée sucrée.

Injectons intrapéritonéales (mucine) 1.000 doses mortelles.

Jours	1	2	3	4	5	6	7	8
Témoins	+							
	+							
	+							
	+							
	+							
	+	+						
1.162 F.	V	V	V	+				
0 gr. 01 per	V	V	V	V	+			
os (3 jours)	V	V	V	V	+			
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V
Dagénan	V	V	V	+				
0 gr. 01 per	V	V	V	V	+			
os (3 jours)	V	V	V	V	+			
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V

Jusqu'à présent le sulfamide et le sulfamidopyridine montrent une activité antimicrobienne absolument comparable.

c) *Propriétés antipneumococciques.*

Le Dagénan possède ici une nette supériorité sur le p. amino-phényl-sulfamide et le résultat que nous rapportons est assez typique :

Pneumocoques : 10.000 doses mortelles.

Injection intrapéritonéale à la souris.

Jours	1	2	3	4	5	6	7	8
Témoins	V	+						
	V	+						
	V	+						
	V	+						
	V	+						
	V	+						
	V	+						
	V	+						
	V	+						
	V	+						
1.162 F.	V	+						
0 gr. 01 per	V	+						
os (3 jours)	V	V	+					
	V	V	+					
	V	V	V	+				
	V	V	V	+				
	V	V	V	+				
	V	V	V	V	+			
	V	V	V	V	+			
	V	V	V	V	+			
Dagénan	V	V	+					
0 gr. 01 per	V	V	V	V	+			
os (3 jours)	V	V	V	V	V	+		
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V
	V	V	V	V	V	V	V	V

Nous voyons ainsi que dans le cas de la sulfamido-pyridine nous assistons à l'augmentation du pouvoir anti-

pneumococcique du 1.162 F., les autres propriétés microbiennes restant à peu près inchangées.

Pouvons-nous dire que la substitution d'un atome d'hydrogène de la fonction sulfamide du 1.162 F. par la pyridine a donné à cette molécule une nouvelle spécificité? Cela semble vraisemblable car la sulfamidopyridine, tout en gardant les propriétés antimicrobiennes du 1.162 F. voit développer exclusivement ses caractères antipneumococciques.

F. — LA SPÉCIFICITÉ D'AUTRES DÉRIVÉS ORGANIQUES DU SOUFRE.

Un très grand nombre de dérivés organiques du soufre ont été décrits au cours de ces dernières années pour leurs propriétés antimicrobiennes. Le terme le plus intéressant est constitué par la di p. aminophénylsulfone (1.358 F.).

Ce corps d'une toxicité assez élevée pour les animaux de laboratoire possède des qualités antimicrobiennes extrêmement remarquables et supérieures à celles du sulfamide.

La polyvalence de ce dérivé est égale ou même supérieure à celle du sulfamide. La plupart des dérivés utilisés ont été obtenus par substitution d'un hydrogène des fonctions amines libres.

L'activité et la polyvalence de ces dérivés dépend de la plus ou moins grande facilité avec laquelle ils libèrent dans l'organisme le corps aminé libre.

Du point de vue de la spécificité, les sulfones ne se différencient guère des sulfamides. Leur étendue d'action semble être encore accrue dans certains cas.

Née de la découverte des azoïques sulfamidés, la chimiothérapie antimicrobienne a subi une évolution profonde depuis la mise en évidence des propriétés protectrices du p. amino-phényl-sulfamide.

La notion de spécificité notamment très étroite dans le cas des azoïques antistreptococciques purs semble s'estomper pour le p. amino-phényl-sulfamide qui étend son action à un très grand nombre de races microbiennes différentes.

Certaines modifications apportées à la molécule du p. amino-phényl-sulfamide modifient très sensiblement la polyvalence d'activité de ce médicament.

Les substitutions sur l'amine peuvent en certains cas heureux ne pas abaisser très sensiblement le pouvoir antistreptococcique expérimental. Par contre, la polyvalence diminue constamment et les propriétés antipneumococciques, antistaphylococciques et antigonococciques deviennent minima ou nulles. On pourrait penser que cette adaptation antistreptococcique stricte constitue une augmentation de spécificité.

Tel n'est pas le cas; car tous les dérivés actifs du groupe actuellement connus agissent dans l'organisme en libérant le dérivé aminé libre et leur peu de polyvalence

est simplement attribuable aux faibles concentrations du produit actif circulant dans le sang et les humeurs.

Les modifications apportées sur la fonction amide se sont révélées dès le début beaucoup plus intéressantes; les dérivés de cette nature agissant souvent dans l'organisme par l'ensemble même de leurs molécules.

Leur pouvoir thérapeutique peut être égal ou inférieur à celui du sulfamide. Dans certains cas, comme pour la sulfamidopyridine, nous assistons à l'apparition de certains caractères nouveaux.

L'activité antistreptococcique, antistaphylococcique et antiméningococcique de la sulfamidopyridine est égale à celle du p. amino-phényl-sulfamide. Par contre, son pouvoir antipneumococcique expérimental est nettement supérieur.

Il est certainement assez difficile pour l'instant de parler d'une spécificité stricte en chimiothérapie antibactérienne, à moins que l'on considère l'apparition de propriétés antibactériennes vis-à-vis de germes donnés peu sensibles aux médicaments de la même série comme une adaptation nouvelle comparable à une nouvelle spécificité.

Instruits par l'exemple de la chimiothérapie antiparasitaire, il est permis de croire que l'on trouvera un jour des médicaments spécifiques pour un germe donné.

Du point de vue pratique, on ne peut que se féliciter de la grande polyvalence antimicrobienne des dérivés organiques du soufre que nous utilisons actuellement.

CONCLUSIONS

I. — La spécificité en chimiothérapie anti-parasitaire et anti-microbienne a pu être surtout étudiée depuis que l'on a réalisé des infections expérimentales facilement reproductibles ayant une évolution régulière.

II. — En chimiothérapie anti-parasitaire cette spécificité apparaît pour un médicament donné, non seulement vis-à-vis de parasites différents, mais pour des germes de la même famille et parfois, pour les différentes phases d'un même parasite.

Il s'agit d'une spécificité physiologique, le même médicament pouvant atteindre la même fonction de deux organismes très dissemblables ou manifester des effets très différents sur des parasites zoologiquement voisins.

III. — En chimiothérapie anti-microbienne la spécificité des divers dérivés chimiques apparaît souvent.

Mais il est nécessaire de distinguer les fausses spécificités dues à des médicaments subissant des transformations profondes dans l'organisme (azoïques sulfamidés) des vraies spécificités dans lesquelles le médicament sem-

ble agir par la structure même de sa molécule sans subir de transformations chez l'animal infecté.

Cette spécificité des médicaments anti-microbiens ne peut être considérée actuellement que dans le sens le plus large du mot.

Les sulfamides, les sulfones, et d'autres dérivés soufrés manifestent, en effet, une action curative dans les infections provoquées par des germes très différents.

Mais cette spécificité apparaît souvent dans les différentes formes d'une série chimique et se manifeste par une augmentation du pouvoir protecteur vis-à-vis d'une race microbienne peu sensible à d'autres dérivés de la même série.

Vu

Le Doyen :
TIFFENEAU

Vu

Le Président de la Thèse :
NOBECOURT

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :
ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- FOURNEAU (E.), NAVARRO-MARTIN (A.), TRÉFOUEL M. et Mme. — Les dérivés de l'acide phénylarsinique (arsenic pentavalent) dans le traitement des trypanosomiasés et des spirilloses expérimentales. Révélation entre l'action thérapeutique des acides arsiniques aromatiques et leurs constitution. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1923, XXXVII, 551).
- MAUSS (H.) et MIETZSCH : Atebrin. — Ein neues Heilmittel gegen malaria. (1933, *Klin. Wschr.* XII, 1276).
- SCHULEMANN (W.), SCOENHOFER (F.) et WINGLER (A.). — Synthèse des Plasmochin. (*Klin. Wschr.* 1932, XI, 381).
- DOMAGK (G.). — Ein Beitrag zur Chemotherapie der Bakteriellen Infektionen. (1935. *Dsch. med. Wschr.* LXI, 250).
- TRÉFOUEL (J.) et Mme J., NITTI (F.) et BOVET (D.). — Activité du p. amino-phényl-sulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin. (*C. R. Société de Biologie*, 1935 CXX, 756).

NITTI (F.) et BOVET (D.). — Action du 4 sulfamide 2-4 diaminobenzène (Prontosil) sur les infections streptococciques de la souris provoquées par des streptocoques d'origine humaine. (*C. R. Société de Biologie*, 1935, CXIX, 1277).

LEVADITI et VAISMAN. — Action préventive et curative du chlorydrate de 4 sulfamido 2-4 diamino azobenzène dans l'infection streptococcique expérimentale. (*C. R. Acad. des Sciences*, 1935, CC, 1694).

BUTTLE (G.), GRAY (W.) et STEPHENSON (D.). — Protection of mice against streptococcal and other infections by p-aminobenzènesulfonamide and related substances. (1936 *Lancet*, 1286).

WITHBY (L.). — Chemotherapy of pneumococcal and other infections with 2-(p-aminobenzènesulfomido) pyridine (1938. *Lancet*, 1210).

GLEY (P.) et GIRARD (A.). 1936. — Un nouveau dérivé de la sulfamidochrysoïdine très actif contre l'infection streptococcique. (*Pr. Méd.* XLIV, 1775).

HEIDELBERGER (M.) and JACOBS (W.-A.). 1919. — Syntheses in the cinchona series. III. Azo dyes derived from hydrocupreine and hydrocupreidine. (*J. Amer. Chem. Soc.* XLI, 2.131).

HÖRLEIN (H.). 1937. — The development of chemotherapy for bacterial infections. (*Practitioner*. CXXXIX, 635).

EISENBERG (P.). 1913. — Untersuchungen über halbspezifische Desinfektionsvorgänge. I. Ueber die Wir-

kung von Farbstoffen auf Bakterien. (*Zbl. Bakt. Abt. I. Orig.* LXXI, 420).

KELLNER (P.). 1936. — Etude sur l'élimination de la sulfamidochrysoïdine. (*Thèse Paris*).

Imprimé par R. FOULON
29, rue Deparcieux, Paris XIV^e.

100/2